

学位授与番号	医甲乙第1129号
学位授与年月日	平成6年3月31日
氏名	佐伯理恵子
学位論文題目	肝細胞癌の結節内におけるゲノムDNAの多様性の検討

論文審査委員	主査教授	小林健一
	副査教授	中沼安二
	教授	原田文夫

## 内容の要旨および審査の結果の要旨

進行した肝癌では1つのがん結節の中に形態的に異なるコンパートメント、結節内結節が認められる。一つの癌はクローナルな細胞集団であるため、この組織学的多様性は多段階的な腫瘍進展の結果として理解されている。本研究では肝癌の組織学的多様性に伴うゲノムDNA構造の変化を検討した。さらに既成の方法では遺伝子異常を検出されていない早期の肝癌についても解析した。

【研究方法】中分化型肝癌3例の同一肝癌内の結節内結節とその周囲の癌組織、さらに2例の均一な高分化型肝癌内の2部位より高分子DNAを抽出し、B型肝炎ウイルスの組み込みを検出するサザンブロットハイブリダイゼーションとDNAを2次元的に泳動することによりゲノム構造を解析するリストラクショナルランドマークゲノムスキャン (restriction landmark genomic scanning, RLGS) 法を用いて検討した。

【研究結果】サザンブロットハイブリダイゼーションでB型肝炎ウイルスDNAの組み込みを検討しえた1例では結節内結節とその周囲の癌組織のB型肝炎ウイルスの組み込みパターンは同一で両者は単クローン由来である事が示された。RLGSパターンの比較では、均一な高分化肝癌内の場合、離れた2部位のRLGSパターンに差異は認められず、肝癌細胞の保有するゲノムの不均一性は証明されなかった。一方、中分化型肝癌では、非癌部との比較では2箇所の癌部には明らかに共通したゲノムの変化が認められたことに加え、結節内結節と周囲の癌組織の間には症例により4から14個のスポットに強度の差が検出され、ゲノムDNA構造の相違が認められた。したがって結節内結節とその周囲の癌組織は単クローン由来でありながら、一部のDNA構造に違いを持つ細胞集団であることが示され、肝癌の組織学的多様性は遺伝子の変化による多段階的な腫瘍進展の結果と考えられた。

この研究結果は肝発癌の病態解明の重要な一助となると考えられ、肝臓病学に資するところ大と評価された。